



(最終講義) 克服されるウイルス性肝疾患 そして 、新たな脅威 肥満

著者名	橋本 悦子
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	88
号	5
ページ	111-117
発行年	2018-10-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032061 doi: 10.24488/jtwmu.88.5_111(https://doi.org/10.24488/jtwmu.88.5_111)

最終講義

克服されるウイルス性肝疾患 そして、新たな脅威 肥満

東京女子医科大学消化器内科

ハシモト エツコ
橋本 悦子

(受理 平成 30 年 6 月 29 日)

Final Lecture

Overcoming Viral Hepatic Disease and New Threats from Obesity

Etsuko HASHIMOTO

Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

Hepatic disorder consists of acute and chronic hepatitis. Most patients with acute hepatitis are cured without transitioning to chronic hepatitis. Chronic hepatitis progresses to liver cirrhosis and can even lead to hepatocellular carcinoma, irrespective of the etiology. Liver cirrhosis is classified into compensated and decompensated cirrhosis. Patients develop no symptoms until they progress to decompensated cirrhosis, a reason why the liver is called the silent organ. Jaundice, ascites, portal hypertension, and encephalopathy are symptoms of liver failure. It is important to start treatment before progression to cirrhosis. One such chronic liver disease that can lead to cirrhosis is hepatitis B. Carriers of hepatitis B are diagnosed by a positive result on the HBs antigen assay. If nucleic acid analog treatment is started at an appropriate time, chronic hepatitis B does not progress. One characteristic of hepatitis B virus infection that clinicians must keep in mind is that immune-suppression treatment or chemotherapy causes the virus to repopulate, thereby resulting in severe hepatitis. Hepatitis C virus infection was once the main cause of post-transfusion hepatitis. After the discovery of hepatitis C virus, 99.9% of new infections after blood transfusion were eliminated. Now, over 95% of patients can be cured by oral drug treatment. Fatty liver disease consists of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease that results from obesity and metabolic syndrome. In Japan, obesity and metabolic syndrome have become major health problems, leading to dramatic increases in the prevalence of fatty liver disease. Nonalcoholic fatty liver disease has become the most rapidly increasing cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. As a result, nonalcoholic fatty liver disease has become a major public healthcare concern at the national level.

Key Words: fatty liver, viral hepatitis, cirrhosis, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

はじめに

近年の遺伝子や免疫機構の解明, 医療工学技術の開発は, 肝臓学にも大きな貢献をし, 肝炎ウイルス診断, 画像診断, 病態解明, 治療法に目覚ましい進

歩をもたらした. B 型肝炎では, 核酸アナログ製剤によって肝不全に至る症例は激減した. そして, C 型肝炎では, 経口薬のみでのウイルス駆除が可能となり, C 型肝炎の撲滅を目指す時代となった. 一方,

✉: 橋本悦子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学消化器内科

E-mail: drs-hashimoto@mti.biglobe.ne.jp

doi: 10.24488/jtwmu.88.5_111

Copyright © 2018 Society of Tokyo Women's Medical University

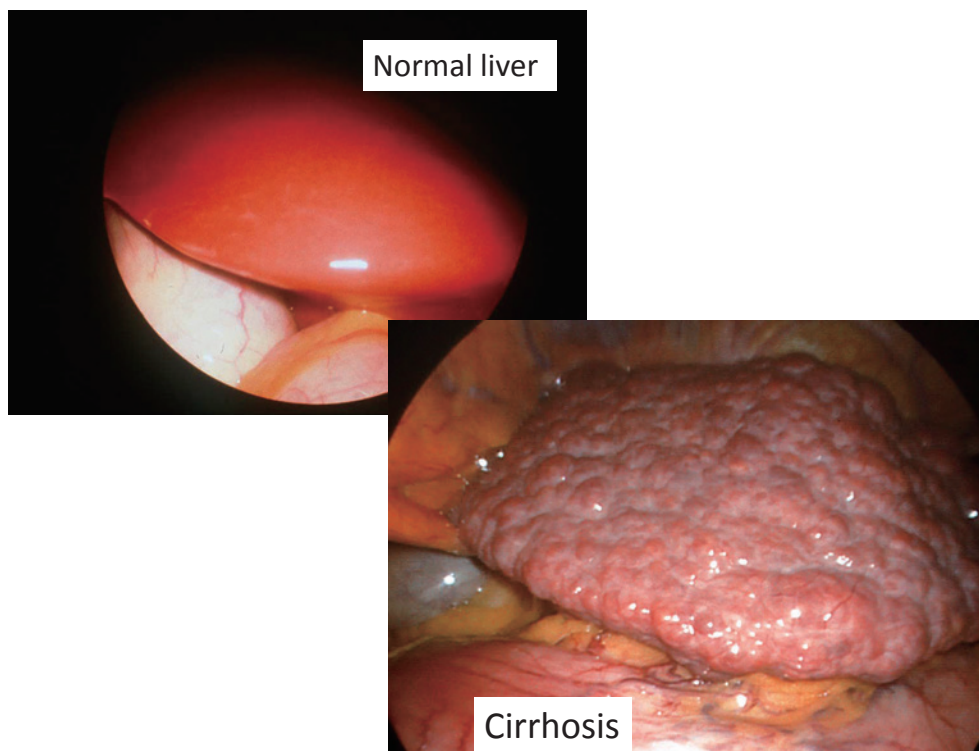


Fig. 1 Laparoscopic findings

飽食の時代を迎えたわが国では、運動不足も加わり肥満やメタボリック症候群が健康問題の中心となり、肝臓分野においては、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）が急増し、その対策が急務となった。肝臓は沈黙の臓器と言われ非代償性肝硬変に至るまで症状がない。血液検査による肝機能異常と肝炎ウイルス検査により早期診断による治療介入が重要である。最終講義では、「克服されるウイルス性肝疾患」として、新たな脅威「肥満」と題して、肝障害に関して概説する。

肝障害の病態

肝疾患は、急性と慢性があり、急性肝疾患の主な病因は、薬剤と肝炎ウイルス性で、稀ではあるが播種性血管内凝固症候群（DIC）や敗血症に伴う肝障害や血流障害などがある¹⁾。多くは慢性化することなく治癒する。慢性肝疾患は、アルコール多飲や肥満・メタボリック症候群による脂肪肝、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患などがある。いずれの病因の慢性肝疾患においても線維化が徐々に伸展し肝硬変、さらに肝癌へと進行していく（Fig. 1）。肝硬変は、肝不全症状のない代償性肝硬変と非代償性肝硬変に分けられる。肝硬変進行前に、つまり無症状な状態で治療を開始することが重要である。非代償性では黄疸、腹水、肝性昏睡、そして、門脈圧亢進症

Table 1 Liver blood tests

• Hepatocyte necrosis	AST・ALT
• Cholestasis	ALP, γ -GTP
• Jaundice	Bilirubin
• Function	Albumin
• Encephalopathy	Ammonia
• Liver fibrosis	Hyaluronic acid, M2BPGi
• Portal hypertension	Platelet count

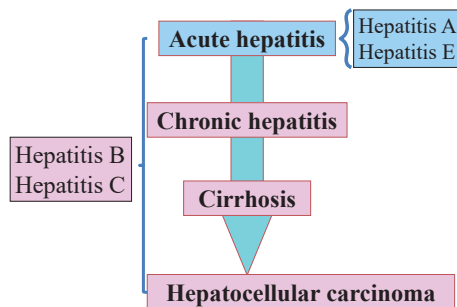
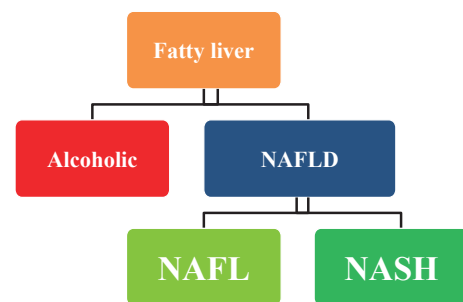
による静脈瘤を合併する。

血液生化学検査

肝臓は、合成能、解毒能など多彩な機能を有する。それぞれの肝機能検査の意味を理解して病態を判断する（Table 1）。肝障害の主な標的は、肝細胞と胆管で、肝細胞障害型と胆汁うっ滞型肝障害に分類される。トランスアミナーゼ〔AST（GOT）・ALT（GPT）〕は、肝細胞に存在する酵素で肝細胞壊死により血中に逸脱する。肝細胞障害型（肝炎）では血清AST・ALT値の上昇が主体で、血清アルカリホスファターゼ（ALP）の上昇は軽度で基準値上限の2倍を超えることは少ない。トランスアミナーゼは急性肝炎では1,000 IU/L台、慢性肝炎では100台、肝硬変では50前後を呈することが多く、ALTはASTに比較して肝細胞障害に対する特異度が高い。

Table 2 Testing and diagnosis of viral hepatitis

Viral Hepatitis A	
IgM anti-HA	Acute hepatitis A
Viral Hepatitis B	
IgM-anti-HBc	Acute hepatitis B
HBsAg	Hepatitis B infection
HBeAg	Hepatitis B virus; high production
Anti-HBe	Hepatitis B virus; low production
HBV-DNA	Amount of hepatitis B virus
Anti-HBc	Hepatitis B virus infection
Anti-HBs	Antibody for hepatitis B virus
Viral Hepatitis C	
Anti-HCV	Hepatitis C virus current infection or past infection
HCV-RNA	Amount of hepatitis C virus
Viral Hepatitis E	
IgA anti-HEV	Acute hepatitis E
HEV-RNA	

**Fig. 2** Progression of viral hepatitis**Fig. 3** Definition of fatty liver

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NAFL, nonalcoholic fatty liver; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

ALP, γ -GTP は、胆汁うっ滞による酵素の生成亢進と血中に逸脱することにより上昇し、胆道系酵素と呼ばれる。胆汁うっ滞型肝障害では、AST, ALT の上昇は軽度で、基準値上限の 2 倍を超えることは少ないが、ALP は基準値上限の 2 倍以上である。ALP アイソザイムは、骨由来、妊娠由来などに分類され診断に有用である。 γ -GTP は飲酒により酵素誘導され、その測定はアルコール性肝障害の診断や禁酒状況の判断に有用である。肝疾患以外では血清ビリルビン値が上昇する。肝疾患以外で血清ビリルビン値が上昇する主な疾患は、溶血、体質性黄疸、閉塞性黄疸などである。溶血では間接型ビリルビンが、閉塞性黄疸では直接型が優位となる。体質性黄疸では肝障害はなく、臨床的に問題はない。肝で合成されるアルブミン、コリンエステラーゼ、血液凝固因子は、肝機能障害で低下する。肝硬変では、脾機能亢進による血小板低下が特徴で、さらに病態が進行すると汎血球減少となる。解毒能低下により血中アンモニアが上昇する。血中アンモニアは肝性脳症の原

因物質の 1 つである。線維化の指標であるヒアルロン酸や Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は徐々に上昇し肝硬変の診断に有用である。ウイルス性肝炎に関しては、肝炎ウイルスマーカーで診断され、これをスクリーニング検査に加えることが推奨される (Table 2)。

薬物性肝障害

薬物性肝障害とは、薬物の副作用により発症する肝障害である¹⁾。起因薬物は抗菌薬が最も多く、次いで解熱鎮痛薬が多いが、健康食品、漢方薬、ビタミン剤などの一般薬も原因薬となる。発症機序には中毒性とアレルギー性があり、前者は薬物自体またはその代謝産物による肝毒性が病因で用量依存性である。後者は「アレルギー性特異体質」と「代謝性特異体質」によるものに分類される。薬物性肝障害の多くはアレルギー性である。診断の基本は、薬物服用と肝障害発現との時間的な関連を調べることと、

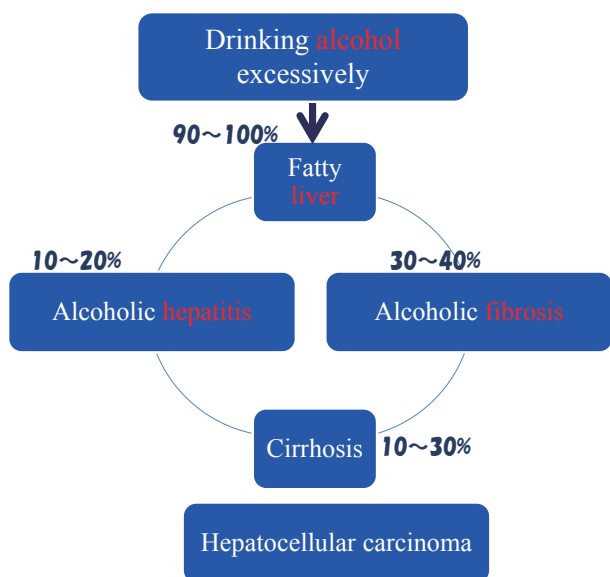


Fig. 4 Progression of alcoholic liver injury

他の肝障害の除外診断である。多くの薬物性肝障害は薬物服用後60日以内に起こることが多いが、90日以降の発症もみられる。なお、原因薬物再投与では短期間で発症し重症化するので、被疑薬を二度と服薬しないことは極めて重要である。症状は、倦怠感、食欲不振、嘔気、腹痛、発熱、発疹、黄疸、好酸球増多を示すことが多い。肝障害は、AST・ALT上昇が主体の肝細胞障害型とALP上昇が目立つ胆汁うっ滞型に分かれる。リンパ球刺激テスト(DLST)はアレルギー性の場合に約半数の症例で陽性となるが、漢方薬では、疑陽性となることがあるので注意する。病態は、薬物投与中止により速やかに回復する。しかし、薬物性肝障害の重症例では、黄疸遷延や劇症肝炎となり、肝臓専門医との早期の連携が必要である。経口避妊薬や蛋白同化ホルモン薬などの長期服用は、肝腫瘍(良性、悪性)のリスクとなり注意を要する。

ウイルス性肝炎

1. 急性肝炎

肝炎ウイルスによる肝障害は、急性・慢性肝炎がある^{1)~3)}(Fig. 2)。急性肝炎の原因となる肝炎ウイルスとしてはA・B・C・D・E型の5種類が確認されている。A・E型肝炎は経口感染であり、A型肝炎は汚染された水、貝類など、E型肝炎では猪、鹿の生食を介して感染する。B・C・D型肝炎は、輸血、刺青、ピアス、性交渉が感染経路と考えられる。なお、現在わが国では日本赤十字社(日赤)の血液スクリーニング体制が強化され、輸血後肝炎は根絶状

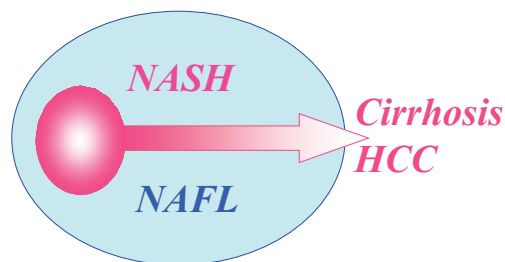


Fig. 5 NAFLD consists of NAFL and NASH. NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NAFL, nonalcoholic fatty liver; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

態に近い。潜伏期は3~24週間で、前駆症状は感冒様症状から全身倦怠感や黄疸を示す。血液検査では、肝細胞障害によりALT・ASTの著明な上昇を示す。なお、不顕性感染も少なくない。多くの症例は慢性化することなく治癒する。A・B型肝炎はワクチンで予防できる。診断は、A型: IgMHA抗体, B型: IgMHBc抗体, C型: HCV抗体とHCV-RNA, E型: IgA型HEV抗体とHEV-RNAの各診断マーカー陽性で診断される。なお、肝炎ウイルス以外に、Epstein-Barrウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス感染、麻疹などによる急性肝炎もある。

2. 慢性肝炎

6か月以上トランスアミナーゼ高値が持続している病態を慢性肝炎という^{1)~3)}。

B型肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)はHBs抗原陽性で診断される。わが国では130~150万人と推定され、その多くは健康保菌者で、慢性肝炎の病態を呈するのはこのうち10~20%で、全慢性肝炎の約20%である。多くは自覚症状を認めない。生化学検査で、AST・ALTが上昇する。B型慢性肝炎ではHBs抗原陽性に加えHBc抗体も高力価で陽性となる。B型肝炎では適切な時期に核酸アナログ製剤治療を開始すれば、病態は改善する。近年急性・慢性肝不全は激減した。

C型肝炎ウイルス感染は、かつては輸血後肝炎の主因で非A非Bと呼ばれた。1989年にC型肝炎ウイルスが発見され、現在は新たな感染は激減している。スクリーニング検査にはHCV抗体を測定する。C型肝炎ウイルスが感染すればHCV抗体は陽性となる。持続感染か過去の一過性感染かを鑑別するためには、HCV-RNAの検査を行う。HCV-RNAが陰性であれば、過去の感染で病的意義はない。持続感染例は約150万人程度と推定されている。C型肝炎

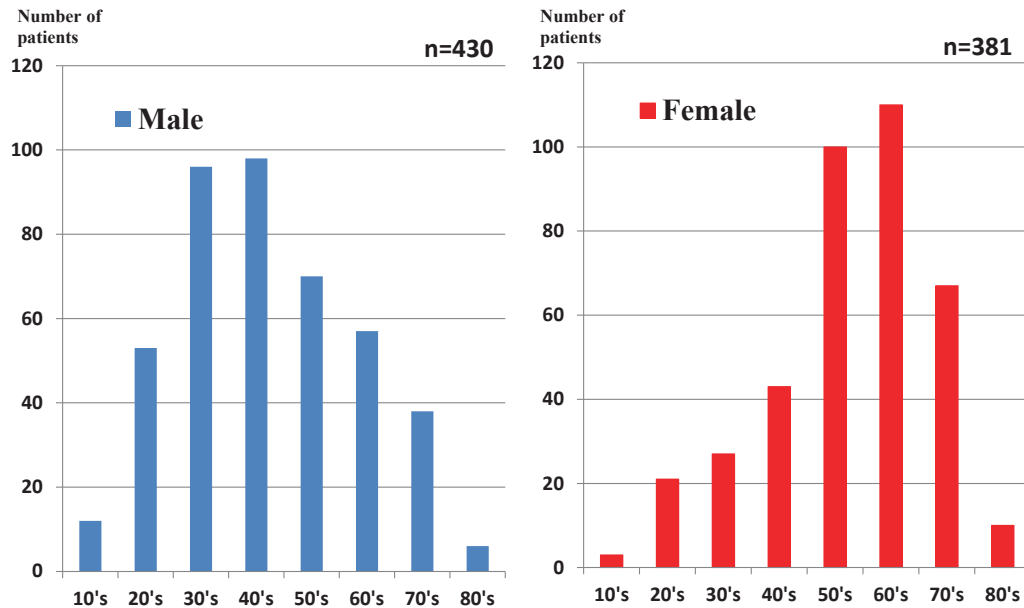


Fig. 6 NAFLD distribution by age and gender TWMU 1991-2016 n=811

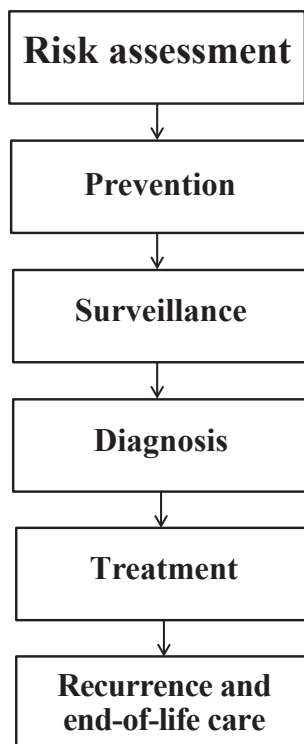


Fig. 7 A screening program for cancer

では、インターフェロン治療に代わって経口薬のみでのウイルス駆除が可能となり、撲滅を目指す時代となった。C型肝炎ウイルスに感染していても症状・検査値の異常はない場合も多く、病歴・症状・検査値にかかわらずすべての国民にHCV検査を施行することが推奨されている。

3. B型肝炎ウイルス再活性化

リツキシマブを含むような強力な免疫抑制や化学療法を行う際は、HBs抗原陽性例や既往感染者からB型肝炎ウイルス再活性化をきたすことがあり、この時の病態は重篤でその対策は必須である²⁾。まず治療前に全員に対してB型肝炎ウイルス感染に関して、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBV-DNA定量検査を実施する。HBV-DNAが2.1 log copies/ml以上の症例では、免疫抑制・化学療法開始前に、核酸アナログを投与する。治療開始前にHBV-DNAが2.1 log copies/ml未満の既往感染者に対しては、治療中および治療終了後にHBV-DNAのモニタリングを行い、HBV-DNAが2.1 log copies/ml以上となった時点で速やかに核酸アナログの投与を開始する。B型肝炎ウイルス再活性化による肝炎は重症で、肝臓専門医との協力のもと迅速な治療が必要である。

脂肪肝

脂肪肝は、アルコール性脂肪肝とNAFLDに大別される⁴⁾⁵⁾(Fig. 3)。日本人成人では、アルコール性脂肪肝は10～20%に認める。アルコール性肝障害は、脂肪肝、アルコール性肝炎、肝線維症、肝硬変、肝細胞癌へと進行する(Fig. 4)。その定義は、「長期(通常は5年以上)にわたる過剰の飲酒が肝障害の主な原因と考えられる病態で、禁酒により病態は速やかに改善する。」である。NAFLDは、①組織診断あるいは画像診断で脂肪肝と診断される、②NAFLD以外の肝疾患を除外する、③純アルコールで男性

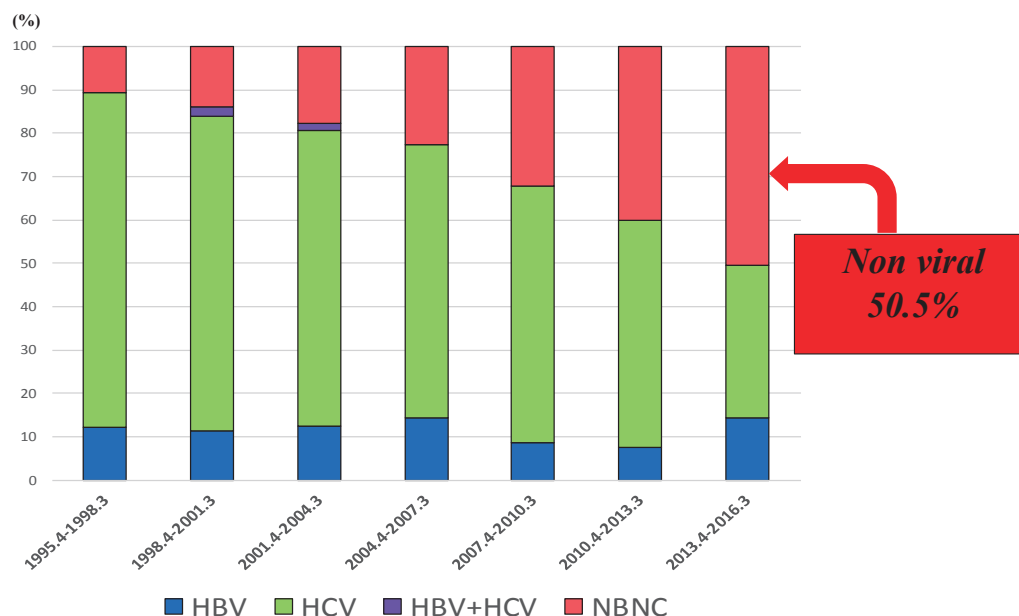


Fig. 8 Changes in the etiology of hepatocellular carcinoma TWMU 1995-2016 n = 1284

30 g/日、女性 20 g/日以上飲酒量でアルコール性肝障害を発症しうるので、NAFLD の飲酒量はそれ未満となる、の 3 項目を満たすものである。純アルコールではほぼ 20~30 g に相当するのは、日本酒 1 合、ビール中びん 1 本、ウイスキーダブル 1 杯、ワイングラス 2 杯である。NAFLD は、病態が進行することの稀な非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL) と、肝硬変や肝細胞癌へと進行することのある非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) からなる (Fig. 5)。NASH とは NAFLD のうち肝組織で、脂肪変性、炎症性細胞浸潤、肝細胞傷害 (風船様変性) を示すもので NAFLD の 10~20% を占める。NAFLD は、メタボリック症候群の肝病変としてとらえられている。当院の NAFLD の分布は、男性は 30~40 歳代が主体であるが、女性は閉経後に上昇する (Fig. 6)。なお、高度肥満例では約 80%、糖尿病では 30~50% が NAFLD を呈する。

脂肪肝では、多くの症例で自覚症状はない。アルコール性脂肪肝では AST 優位のトランスアミナーゼ上昇と γ -GTP の上昇、NAFLD では、ALT 優位のトランスアミナーゼ上昇が特徴である。しかし、脂肪肝の 20~30% の症例ではトランスアミナーゼが正常範囲で注意を要する。アルコール性では禁酒、NAFLD では体重コントロールが基本治療である。

自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝疾患には、肝細胞障害型の自己免疫

性肝炎と、胆汁うっ滞型肝障害を呈する原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎がある。自己免疫性肝炎は、中年以降の女性に好発し慢性肝炎をきたす疾患である¹⁾。本疾患では、肝細胞障害の成立に自己免疫機序の関与が想定され、副腎皮質ステロイドが奏効する。トランスアミナーゼ上昇、抗核抗体や抗平滑筋抗体などの自己抗体が陽性で高 IgG 血症が特徴である。原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、2016 年原発性胆汁性胆管炎と名称が変更された。その理由は、PBC では、stage が 4 段階に分かれ、stage 4 で肝硬変となるが、stage 1 の軽度線維化の状況でも肝硬変と誤った病態を示す名称であったことによる。病態は、小葉間胆管が傷害され胆汁うっ滞型肝障害を呈する。原発性硬化性胆管炎はすべての太さの胆管が傷害され、胆道感染を繰り返し胆汁性肝硬変へ進行する。

肝硬変・肝細胞癌

種々の肝疾患の終末像が肝硬変である¹⁾⁶⁾。わが国には 20~30 万人の肝硬変患者がいると推定されている。成因としてはウイルス (HBV, HCV) 起因性が最も多く、次いでアルコール性、そして NAFLD の順であるが、肥満者の急増を受けて、今後 NAFLD が急増することが予測されている。脂肪肝では血小板 $15 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下、ウイルス性肝疾患では血小板 $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下で肝硬変が疑われる。肝硬変では、肝不全治療に加えて、肝細胞癌発癌が問題である。脂肪肝を基盤にした肝硬変では年率約 2%、C 型肝炎

炎ウイルスでは年率約7%の肝細胞癌発癌率で、肝硬変の治療とともに肝発癌を視野に入れた専門医による経過観察が必要となる^{1)6)~8)}(Fig. 7). 肝細胞癌の病因は、これまでウイルス性肝障害が主体であったが、ウイルス性肝障害の治療の向上と NAFLD の急増により、近年はその病因は非ウイルス性が半数を超えるようになった (Fig. 8). 肝細胞癌の治療に関しては、ラジオ波治療や手術などに加えて分子標的治療薬が登場し、さらなる発展が期待されている。そして、肝移植は末期肝疾患治療の選択肢として定着した。

このように、肝疾患の診断治療は大きく進歩した。ウイルス感染症による肝障害は克服されつつあるが、obesity pandemic と呼ばれる時代になり、肝障害もその影響を大きく受けることに留意する必要がある。(2018. 3. 10, 於弥生記念講堂)

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 「消化器病診療 (第2版)」編集委員会:「消化器病診療第2版」, 一般財団法人日本消化器病学会, 医学書院, 東京 (2014)
- 2) 日本肝臓学会:「B型肝炎治療ガイドライン」, https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (参照2018年7月)
- 3) 日本肝臓学会:「C型肝炎治療ガイドライン」, https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c (参照2018年7月)
- 4) 日本肝臓学会:「NASH・NAFLDの診療ガイド2015」, 文光堂, 東京 (2015)
- 5) 日本消化器病学会:「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」, 南江堂, 東京 (2014)
- 6) 日本消化器病学会:「肝硬変診療ガイドライン2015 (改訂第2版)」, 南江堂, 東京 (2015)
- 7) 日本肝臓学会:「肝臓診療ガイドライン」, https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/examination_jp_2017 (参照2018年7月)
- 8) 日本肝臓学会:「肝がん白書, 平成27年度」, 日本肝臓学会, 東京 (2015)



橋本 悦子 教授

略 歴

1977年3月 東京女子医科大学医学部卒業
 1977年4月 同 消化器病センター医療練士
 1983年 同 消化器病センター助手
 1987~1989年 Mayo Clinic 留学
 1989年 東京女子医科大学消化器病内科婦局
 1996年6月 同 消化器内科講師
 2005年3月 同 助教授
 2007年10月 同 教授 現在に至る

所属学会

日本肝臓学会理事
 日本消化器病学会理事
 日本高齢消化器病学会理事
 Journal of Gastroenterology Editorial Board
 Journal of Gastroenterology and Hepatology Editorial Board